

明 細 書

ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束およびその製造方法

技術分野

- [0001] 本特許出願は日本国特許出願第2003-410871号について優先権を主張するものであり、ここに引用することによって、その全体が本明細書中へ組み込まれるものとする。
- [0002] 本発明は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れ、特に血液浄化器用に適したポリスルホン系選択透過性中空糸膜およびその製造方法に関する。

背景技術

- [0003] 腎不全治療などにおける血液浄化療法では、血液中の尿毒素、老廃物を除去する目的で、天然素材であるセルロース、またその誘導体であるセルロースジアセテート、セルローストリアセテート、合成高分子としてはポリスルホン、ポリメチルメタクリレート、ポリアクリロニトリルなどの高分子を用いた透析膜や限外濾過膜を分離材として用いた血液透析器、血液濾過器あるいは血液透析濾過器などのモジュールが広く使用されている。特に中空糸型の膜を分離材として用いたモジュールは体外循環血液量の低減、血中の物質除去効率の高さ、さらにモジュール生産時の生産性などの利点から透析器分野での重要度が高い。
- [0004] 上記した膜素材の中で、透析技術の進歩に最も合致したものとして、透水性能の高いポリスルホン系樹脂が注目されている。しかし、ポリスルホン単体で半透膜を作った場合は、ポリスルホン系樹脂が疎水性であるために血液との親和性に乏しく、エアロロック現象を起こしてしまうため、そのまま血液処理用などに用いることはできない。
- [0005] 上記した課題の解決方法として、ポリスルホン系樹脂に親水性高分子を配合して製膜し、膜に親水性を付与する方法が提案されている。例えば、ポリエチレングリコール等の多価アルコールを配合する方法が開示されている(例えば、特許文献1、2参照)。

特許文献2:特開昭58-114702号公報

- [0006] また、ポリビニルピロリドンを配合する方法が開示されている(例えば、特許文献3、4参照)。

特許文献3:特公平5-54373号公報

特許文献4:特公平6-75667号公報

- [0007] 上記した方法により、血液との親和性に関する上記課題は解決される。しかしながら、親水性高分子が膜から溶出するという新たな問題が生じる。親水性高分子は、生体からみれば異物であり、溶出量が多いと長期透析時に体内蓄積が起こり、副作用や合併症の発生に繋がる。そのため、該親水性高分子の溶出量を低減させる技術の確立が必要となる。

- [0008] 上記した溶出量の評価方法としては、血漿の抽出力に近いといわれる40%エタノール水溶液を使用して抽出する方法(エタノール抽出評価方法)、純水による抽出法を用いた透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験法、同じく純水抽出法ではあるが中空糸膜を溶媒に溶解して抽出する強制抽出法が知られている。

- [0009] 例えば、上記のエタノール抽出評価方法に基づく溶出量の低減方法として、使用する親水性高分子の分子量を高く、かつ分子量分布をシャープにする方法や、親水性高分子であるポリビニルピロリドン部分を架橋する方法が開示されている(例えば、特許文献5、6参照)。

特許文献5:特開2000-300663号公報

特許文献6:特開平11-309355号公報

- [0010] また、上記の透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験評価方法に基づく溶出量の低減方法として、アルコール水溶液で洗浄する方法が開示されている(例えば、特許文献7参照)。

特許文献7:特開平10-244000号公報

- [0011] さらに、上記の強制抽出法評価方法に基づく溶出量の低減方法として、親水性高分子を架橋する方法が開示されている(例えば、特許文献8、9参照)。

特許文献8:特開平10-230148号公報

特許文献9:特開2001-170171号公報

[0012] また、上記したような親水性高分子を用いた膜の親水化技術によれば、血液と接触する膜内面だけでなく、反対面である膜外面にも親水性高分子が存在するため、膜外面も親水化され、その結果、透析液に含まれるエンドトキシン(内毒素)が血液側へ浸入する可能性が高まる。このため、発熱等の副作用や、膜を乾燥させた際に膜外表面に存在する親水性高分子が介在して中空糸膜同士がくっつく(固着する)ことによる、モジュール組み立て性の悪化等の課題が引き起こされる。

[0013] 上記課題のうち、エンドトキシン(内毒素)が血液側へ浸入する課題に関しては、エンドトキシンが分子中に疎水性部分を有するため疎水性材料へ吸着しやすい特性を利用した方法が開示されている(例えば、特許文献10参照)。

特許文献10:特開2000-254222号公報

[0014] すなわち、同文献は、中空糸膜の外表面における疎水性高分子に対する親水性高分子の比率を5-25%にする方法を開示する。確かに、該方法は、エンドトキシンの血液側への浸入を抑える方法としては好ましい。しかし、この特性を付与するには、膜の外表面に存在する親水性高分子を洗浄により除去する必要がある、この洗浄には多大の処理時間を要するため、経済的に不利である。例えば、同文献の実施例では、60℃の温水によるシャワー洗浄および110℃の熱水による洗浄がそれぞれ1時間にわたって行われている。

また、膜の外表面に存在する親水性高分子量を低くすることは、エンドトキシンの血液側への浸入を抑える点では好ましい。しかし、外表面の親水性が低くなるため、モジュール組み立て後に組み立てのために乾燥した中空糸膜束を湿潤状態に戻す際、湿潤させるために用いる生理食塩水との馴染みが低くなるので、該湿潤操作の際の空気の追い出し性であるプライミング性が低下するという課題の発生に繋がる。この点を改良する方法として、例えばグリセリン等の親水性化合物を配合する方法が開示されている(例えば、特許文献11、12参照)。

特許文献11:特開平2001-190934号公報

特許文献12:特許3193262号公報

[0015] しかし、該方法では、親水性化合物が透析時の異物として働き、かつ該親水性化合物は光劣化等の劣化を受けやすいため、モジュールの保存安定性等に悪影響を

およぼす等の課題が生じる。また、モジュール組み立てにおいて、中空糸膜束をモジュールに固定する時に接着剤の接着阻害を引き起こすという課題もある。

- [0016] 上記した、中空糸膜束を乾燥する時に発生する中空糸膜同士の固着を回避する方法としては、膜の外表面の開孔率を25%以上にする方法が開示されている(例えば、特許文献13参照)。確かに、該方法は固着を回避する方法としては好ましいが、開孔率が高いために膜強度が低くなり、血液リーク等の課題を有する。

特許文献13:特開2001-38170号公報

- [0017] また、膜の外表面の開孔率や孔面積を特定値化した方法が開示されている(例えば、特許文献14参照)。しかし、該方法により得られる膜は透水率が低いという課題を有している。

特許文献14:特開2000-140589号公報

- [0018] 本発明者等は、上記した課題を解決すべく鋭意検討し、中空糸膜の外表面における親水性高分子の存在割合や中空糸膜外表面の開孔率等を最適化することにより、親水性高分子の溶出量、エンドトキシンの血液側への浸入阻止、モジュール組み立て時のプライミング性低下の阻止および中空糸膜束を乾燥する時に発生する中空糸膜同士の固着回避等の前記した課題が大幅に改善できることを見出して既に特許を出願した(特許文献15参照)。

特許文献15:特許第3551971号公報

- [0019] 中空糸膜束の乾燥をマイクロ波の照射により行う場合、平均含水率が20〜70質量%になる時点で、マイクロ波の照射の出力を低下させることが提案されている(特許文献16、17、18参照)。これらの文献には、具体的には、最初30kW、次いで21kW程度の比較的高い出力で乾燥をすることが示されているものの、減圧下でマイクロ波を照射するという手法は開示されていない。また、通常の乾燥工程とマイクロ波を用いることも開示されているが(特許文献17、18参照)、マイクロ波の照射を減圧下で行う手段を併用するという手法は全く示されていない。

特許文献16:特開2003-175320号公報

特許文献17:特開2003-175321号公報

特許文献18:特開2003-175322号公報

[0020] しかしながら、該方法のみでは上記した固着を十分に回避し得ず、中空糸膜束の長さ方向での部分的な固着発生を完全に回避できないため、モジュール組立ての作業性の低下が時々発生する。

[0021] 特許文献19には、洗浄液で濡れた多量の中空繊維束を短時間で乾燥する方法として、中空繊維束の一端から加熱した乾燥ガスを供給して強制的に中空繊維内部を通過させる中空繊維束の乾燥方法が開示されている。該方法により、短時間で中空繊維束を乾燥することは可能であるが、中空繊維束の一端のみから加熱した乾燥ガスを通風するため、通風入口付近の中空繊維構成材料が熱により劣化することがあるし、通風入口付近と出口付近での乾燥速度に差が生じるため、中空繊維束の長さ方向での含水率を均一にできないなどの問題があった。

特許文献19: 特開平6-10208号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0022] そこで、本発明者らは、該課題の原因解明に関しても鋭意検討した結果、親水性高分子の中空糸膜外表面の含有率(存在割合)が中空糸膜束の長さ方向において変動しており、該含有率の高い部分で部分的な固着が発生することを突き止めた。

本発明は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れ、特に血液浄化器用に適したポリスルホン系選択透過性中空糸膜およびその製造方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0023] 本発明は、親水性高分子の中空糸膜からの溶出が10ppm以下であり、かつ中空糸膜外表面における該親水性高分子の含有率が25〜50質量%であるポリスルホン系選択透過性中空糸膜を複数本束ねた中空糸膜束であって、該中空糸膜束を長手方向にほぼ等間隔に10個に分割し、各分画につき透析型人工腎臓装置製造承認基準に定められた試験の抽出法によって得た抽出液について測定された波長範囲220〜350nmにおけるUV吸光度の最大値がいずれも0.10未満であり、かつ、各分画間での該最大値の最大と最小の差が0.05以下であることを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束に関する。

[0024] また、本発明は、中空糸膜束を通風乾燥するときの通風向きを、間隔をおいて交互に逆転させることを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法に関する。

[0025] さらに、本発明は、中空糸膜束の乾燥を、減圧下でマイクロ波を照射して行うことを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法に関する。

発明の効果

[0026] 本発明のポリスルホン系中空糸膜は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れており、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する中空糸型血液浄化用膜として好適であるという利点がある。

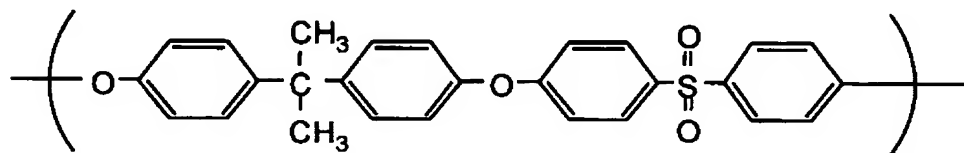
また、本発明の製造方法により上記した中空糸膜を、経済的に、かつ安定して製造できるという利点がある。

発明を実施するための最良の形態

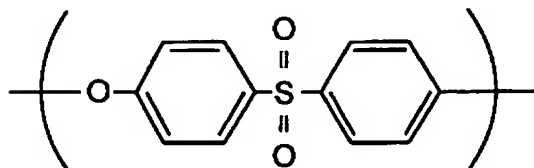
[0027] 以下、本発明を詳細に説明する。

本発明に用いる中空糸膜は、親水性高分子を含有するポリスルホン系樹脂で構成されているところに特徴を有する。本発明におけるポリスルホン系樹脂とは、スルホン結合を有する樹脂の総称であり特に限定されないが、例を挙げると

[化1]



[化2]



で示される繰り返し単位をもつポリスルホン樹脂やポリエーテルスルホン樹脂がポリスルホン系樹脂として広く市販されており、入手も容易なため好ましい。

[0028] 本発明に用いられる親水性高分子としては、ポリスルホン系樹脂と溶液中でマイクロな

相分離構造を形成するものが好ましい。例えばポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、カルボキシルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等を挙げることができる。なかでも、安全性や経済性から、ポリビニルピロリドンを用いるのが好ましい実施態様である。該ポリビニルピロリドンは、N-ビニルピロリドンをビニル重合させた水溶性の高分子化合物であり、BASF社より「コロドン(R)」、ISP社より「プラスドン(R)」、第一工業製薬社より「ピツコール(R)」の商品名で市販されており、それぞれ各種の分子量の製品がある。親水性の付与効率の点からは低分子量のものが、一方、溶出量を低くする点からは高分子量のものを用いるのが好適であるが、最終製品の中空糸膜束の要求特性に合わせて適宜選択するのが好ましい。単一の分子量のものを用いてもよいし、分子量の異なる製品を2種以上混合して用いてもよい。また、市販の製品を精製し、例えば分子量分布をシャープにしたものを用いてもよい。

[0029] 本発明における疎水性高分子に対する親水性高分子の膜中の構成割合は、中空糸膜に十分な親水性や高い含水率を付与できる範囲であればよい。疎水性高分子に対する親水性高分子の質量割合は1〜20質量%が好ましい。膜に十分な親水性付与効果を与えるためには、該質量割合は、1.5質量%以上がより好ましく、2質量%以上がさらに好ましく、2.5質量%以上がよりさらに好ましい。一方、該質量割合が多すぎると、親水性付与効果が飽和し、かつ親水性高分子の膜からの溶出量が増大し、後述の親水性高分子の膜からの溶出量が10ppmを超える場合がある。したがって、より好ましくは18質量%以下、さらに好ましくは14質量%以下、よりさらに好ましくは10質量%以下、特に好ましくは8質量%以下である。

[0030] 本発明においては、前記のように、親水性高分子の中空糸膜からの溶出量は10ppm以下であることが好ましい。該溶出量が10ppmを超えた場合は、この溶出する親水性高分子による長期透析による副作用や合併症が起こる可能性がある。該特性を満足させる方法は限定無く任意であるが、例えば、疎水性高分子に対する親水性高分子の構成割合を上記した範囲とし、または中空糸膜の製膜条件を最適化する等により達成できる。より好ましい親水性高分子の溶出量は8ppm以下、さらに好ましくは6ppm以下、よりさらに好ましくは4ppm以下である。

[0031] さらに、親水性高分子を架橋することにより不溶化することが好ましい実施態様であ

る。架橋方法や架橋度合い等は、特に限定されず任意である。例えば、架橋方法としては、 γ 線、電子線、熱、化学的架橋などが挙げられるが、中でも、開始剤などの残留物が残らず、材料浸透性が高い点で、 γ 線や電子線による架橋が好ましい。

[0032] 本発明における不溶化とは、架橋後の膜におけるジメチルホルムアミドに対する溶解性をいう。すなわち、架橋後の膜1.0gをはかり取り、100mlのジメチルホルムアミドに溶解し不溶分の有無を目視観察し判定される。

モジュールに液が充填されたモジュールの場合は、まず充填液を抜き、つぎに透析液側流路に純水を500mL/minで5分間流した後、血液側流路に同じように純水を200mL/minで5分間流す。最後に血液側から透析液側に膜を透過するように200mL/minの純水を通液し洗浄処理を終了する。得られたモジュールより中空糸膜を取り出し、フリーズドライしたものを不溶成分測定用サンプルとする。乾燥中空糸膜モジュールの場合も、同様の洗浄処理を行い測定用サンプルとする。

[0033] 本発明においては、上記した親水性高分子の中空糸膜の外表面における含有率は25～50質量%である。外表面の親水性高分子の含有率が25質量%未満であると、膜全体、特に膜内表面の親水性高分子の含有率が低くなりすぎ、血液適合性や透過性能の低下が起こる可能性がある。また乾燥膜の場合、プライミング性が低下することがある。

[0034] 血液透析器を血液浄化療法に使用する場合には、生理食塩水などを血液透析器の中空糸膜内外部に流すことにより、湿潤化および泡抜きを行う必要がある。このプライミング操作において、中空糸膜の真円度や端部の潰れ、変形、膜素材の親水性などが、プライミング性に影響を与えると考えられる。特に、疎水性高分子と親水性高分子からなる中空糸膜を用いた乾燥膜モジュールの場合には、中空糸膜の親疎水バランスがプライミング性に大きく影響する。したがって、外表面における親水性高分子の含有率は27質量%以上がより好ましく、29質量%以上がさらに好ましく、31質量%以上がよりさらに好ましい。

[0035] また、外表面の親水性高分子の含有率が50質量%を超すと、透析液に含まれるエンドトキシン(内毒素)が血液側へ浸入する可能性が高まり、発熱等の副作用を引き起こす可能性がある。また、膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子

が介在し中空糸膜同士がくっつき(固着し)、モジュール組み立ての作業性が悪化する等の課題を引き起こす可能性もある。したがって、該含有率は47質量%以下がより好ましく、43質量%以下がさらに好ましく、41質量%以下がよりさらに好ましい。

[0036] 中空糸膜の外表面における親水性高分子の含有率を上記した範囲にする方法としては、例えば、疎水性高分子に対する親水性高分子の構成割合を前記した範囲とし、または、中空糸膜の製膜条件を最適化する等の方法が挙げられる。また、製膜された中空糸膜を洗浄することも有効な方法である。製膜条件としては、ノズル出口のエアギャップ部の湿度調整、延伸条件、凝固浴の温度、凝固液中の溶媒と非溶媒との組成比等の最適化が有効である。また、洗浄方法としては、温水洗浄、アルコール洗浄および遠心洗浄等が有効である。該方法の中で、製膜条件としては、エアギャップ部の湿度および外部凝固液中の溶媒と非溶媒との組成比の最適化が、洗浄方法としてはアルコール洗浄が特に有効である。

[0037] エアギャップ部は外気を遮断するための部材で囲むことが好ましく、エアギャップ内部の湿度は、紡糸原液組成とノズル温度、エアギャップ長、外部凝固浴の温度、組成により調整することが好ましい。例えば、ポリエーテルスルホン／ポリビニルピロリドン／ジメチルアセトアミド／RO水＝10～25／0.5～12.5／52.5～89.5／0～10.0からなる紡糸原液を30～60℃のノズルから吐出し、100～1000mmのエアギャップを通過させ、濃度0～70wt%、温度50～80℃の外部凝固浴に導く場合、エアギャップ部の絶対湿度は0.01～0.3kg/kg乾燥空気となる。エアギャップ部の湿度をこのような範囲に調整することで、外表面開孔率および外表面平均孔面積、外表面親水性高分子含有率を適正な範囲にコントロールすることが可能となる。

[0038] 内部凝固液としては、0～80質量%のジメチルアセトアミド(DMAc)水溶液が好ましい。より好ましくは15～70質量%、さらに好ましくは25～60質量%、よりさらに好ましくは30～50質量%である。内部凝固液濃度が低すぎると、血液接触面の緻密層が厚くなるため、溶質透過性が低下する可能性がある。また内部凝固液濃度が高すぎると、緻密層の形成が不完全になりやすく、分画特性が低下する可能性がある。

[0039] 外部凝固液は0～50質量%のDMAc水溶液を使用することが好ましい。外部凝固液濃度が高すぎる場合は、外表面開孔率および外表面平均孔面積が大きくなりすぎ

、透析使用時にエンドトキシンの血液側への逆流が増大し、バースト圧の低下を起こす可能性がある。したがって、外部凝固液濃度は、より好ましくは40質量%以下、さらに好ましくは30質量%以下、よりさらに好ましくは25質量%以下である。また、外部凝固液濃度が低すぎる場合には、紡糸原液から持ち込まれる溶媒を希釈するために大量の水を使用する必要があり、また廃液処理のためのコストが増大する。そのため、外部凝固液濃度はより好ましくは5質量%以上である。

[0040] 本発明の中空糸膜の製造において、完全に中空糸膜構造が固定される以前に、実質的に延伸を掛けないことが好ましい。実質的に延伸を掛けないとは、ノズルから吐出された紡糸原液に弛みや過度の緊張が生じないように紡糸工程中のローラー速度をコントロールすることを意味する。吐出線速度／凝固浴第一ローラー速度比（ドラフト比）は0.7～1.8が好ましい範囲である。前記比が0.7未満では、走行する中空糸膜に弛みが生じることがあり生産性の低下に繋がるがあるので、ドラフト比は0.8以上がより好ましく、0.9以上がさらに好ましく、0.95以上がよりさらに好ましい。ドラフト比が1.8を超える場合には、中空糸膜の緻密層が裂けるなど膜構造が破壊されることがある。そのため、ドラフト比は、より好ましくは1.7以下、さらに好ましくは1.6以下、よりさらに好ましくは1.5以下、特に好ましくは1.4以下である。ドラフト比をこの範囲に調整することにより細孔の変形や破壊を防ぐことができ、膜孔への血中タンパクの目詰まりを防ぎ経時的な性能安定性やシャープな分画特性を発現することが可能となる。

[0041] 水洗浴を通過した中空糸膜は、湿潤状態のまま総に巻き取り、3,000～20,000本の束にする。ついで、得られた中空糸膜束を洗浄し、過剰の溶媒、親水性高分子を除去する。中空糸膜束の洗浄方法として、本発明では、70～130℃の熱水、または室温～50℃、10～40vol%のエタノールまたはイソプロパノール水溶液に中空糸膜束を浸漬して処理することが好ましい。

(1) 熱水洗浄の場合は、中空糸膜束を過剰のRO水に浸漬し70～90℃で15～60分処理した後、中空糸膜束を取り出し遠心脱水を行う。この操作を、RO水を更新しながら3、4回繰り返して、洗浄処理を行う。

(2) 加圧容器内の過剰のRO水に浸漬した中空糸膜束を、121℃で2時間程度処理

する方法を採用することもできる。

(3) エタノールまたはイソプロパノール水溶液を使用する場合も、(1)と同様の操作を繰り返すことが好ましい。

(4) 遠心洗浄器内に、中空糸膜束を放射状に配列し、回転中心から40℃～90℃の洗浄水をシャワー状に吹きつけながら30分～5時間遠心洗浄することも好ましい洗浄方法である。

[0042] 前記洗浄方法を2つ以上組み合わせて行ってもよい。いずれの方法においても、処理温度が低すぎる場合には、洗浄回数を増やす等が必要となりコストアップに繋がることがある。また、処理温度が高すぎると親水性高分子の分解が加速し、逆に洗浄効率が低下することがある。上記洗浄を行うことにより、外表面における親水性高分子の含有率の適正化を行い、固着抑制や溶出物の量を減ずることが可能となる。

[0043] なお、上記した中空糸膜の外表面における親水性高分子の含有率は、後述のごとく表面濃度はESCA法で測定し算出したものであり、中空糸膜の最表層部分(表層からの深さ数Å～数十Å)の含有率の絶対値を求めたものである。通常は、ESCA法(最表層)では血液接触表面のような、いわゆる表面より深さが10nm(100Å)程度まで、親水性高分子の含有率を測定可能である。その程度の深さの範囲内のものを対象として測定を行うことにより、本発明における上記の含有率を決定し得る。

[0044] 透析型人工腎臓装置製造承認基準を満たすためには、UV(220～350nm)吸光度の最大値が0.10未満であることが必須である。本発明の中空糸膜束においては、該中空糸膜束を長手方向にほぼ等間隔に10個に分割し、各分画につき透析型人工腎臓装置製造承認基準に定められた試験の抽出法によって得た抽出液について測定された波長範囲220～350nmにおけるUV吸光度の最大値がいずれも0.10未満であり、かつ、各分画間での該最大値の最大と最小の差が0.05以下であることが重要である。

[0045] ここで、透析型人工腎臓装置製造承認基準の溶出試験は、以下のように行われる。すなわち、該中空糸膜束から任意に中空糸膜を取り出し、乾燥状態で1gをはかりとる。これに100mlのRO水を加え、70℃で1時間抽出を行う。抽出液の220～350nmのUV吸光度を測定する。

- [0046] さらに、本発明においては、上記した抽出液におけるUV(220〜350nm)吸光度の最大と最小の差が0.05以下であることが重要である。このことにより、固着に悪影響を及ぼす、中空糸膜の外表面のポリビニルピロリドンの含有率の中空糸膜束の長手方向の変動を抑制でき、前記した中空糸膜束の長さ方向において部分的に発生する部分固着の課題を回避できる。したがって、UV吸光度の最大値の最大と最小の差は0.04以下がより好ましく、0.03以下がさらに好ましく、0.02以下がよりさらに好ましい。
- [0047] 中空糸膜からの抽出液のUV吸光度を上記した範囲に制御することで、前記した未解決課題であった、中空糸膜束の長さ方向において部分的に発生する部分固着の課題が解決できることを見出し、本発明を完成した。このことは、中空糸膜束からの親水性高分子等の溶出量のバラツキの低減に繋がるので、この点からも好ましい。該UV吸光度の最大値は、固着に影響を及ぼす外表面の親水性高分子の含有率が少なく、かつ抽出される溶出物が存在しないという意味では、その下限値は0であることが好ましいが、本発明においてUV吸光度の最大値は0.03以上0.1未満であることが好ましい。0.03に満たなくなると膜内表面の親水性高分子の含有率が十分ではないために、膜の濡れ性に乏しく、膜性能を十分に発揮できない可能性がある。より好ましくは0.04〜0.09、さらに好ましくは0.05〜0.08、最も好ましくは0.06〜0.07である。
- [0048] UV(220〜350nm)吸光度を上記した範囲に制御するには、中空糸膜束の乾燥条件が重要であり、具体的には、中空糸膜束の長さ方向の乾燥の均一化を図ることにより達成することができる。本出願人らは当初、例えば特開平6-10208号公報に開示されているように、エアを中空糸膜束の長手方向に、一方向から通風することにより中空糸膜束を乾燥させていた。しかし、この方法では、中空糸膜束のエア出口部では吸光度の最大値は低いが、エアの入口部では最大値が0.10を超えるものがあった。この理由についてはよくわからないが、エアを一定方向から通風して中空糸膜束の乾燥を行うと、中空糸膜束のエア入口部から出口部に向かって順次乾燥が進行するため、エア入口部では速く乾燥が終了し、エア出口部で遅れて乾燥が終了する。すなわち、この乾燥速度の差により中空糸膜束の外表面のポリビニルピロリドンの

モビリティに違いが生じ、含有率、固着度合いに変動が生ずるものと推測する。また、中空糸膜束内の乾燥の不均一化により発生する親水性高分子の劣化の程度の違いにより溶出量が変化する効果も加味されているものと推測する。

そこで本発明者等は、中空糸膜束の乾燥速度の均一化を図り、均等に乾燥させることを目的とし、乾燥時のエアの向きを定時毎(例えば、1時間毎や30分毎)に180度反転しながら中空糸膜束の乾燥処理を行うことを検討した結果、本発明の中空糸膜束を得ることができた。また、劣化による寄与を抑制する目的で、乾燥時の熱による酸化反応速度を抑制するために、乾燥器内温度および乾燥エアの温度を従来の60℃から40℃に低下させることや、乾燥時の雰囲気を窒素ガス等の不活性ガスを用いることがより好ましい。

[0049] 乾燥器内の風量および風速は、中空糸膜束の量、総含水量に応じて通風乾燥器を調整すればよいが、通常は風量が0.01〜5L/sec(中空糸膜束1本)程度で足りる。通風媒体としては不活性ガスを用いるのが好ましいが、通常 of 空気を使用する場合には、除湿したものを使用するのが好ましい。乾燥温度は20〜80℃であればよいが、温度を高くすると、中空糸膜束の損傷を大きくし、乾燥が部分的にアンバランスになりがちであるから、常温から最高60℃程度までにするのが好ましい。例えば、含水率200〜1000質量%の状態では、60〜80℃と比較的高い温度で乾燥可能であるが、乾燥が進行し、例えば含水率が1〜50質量%程度に低下するのに伴い、比較的低温の低い、常温から最高60℃程度の範囲において乾燥するのが好ましい。

[0050] 乾燥は、中空糸膜の中心部分および外周部分は勿論のこと、それを束ねた中空糸膜束の中心部分および外周部分の含水率に較差がないように行うのが理想的である。実際には中空糸膜、中空糸膜束の、中心部および外周部の含水率に、若干の差が存在する。したがって、ここでいう中空糸膜束の「含水率」とは、中空糸膜束の中心部、中間部および外周部などの何点かの含水率を算定の根拠にして、それら何点かの含水率の平均値を求めた平均含水率のことである。勿論それほどの精度を期待しない場合には、中空糸膜束の水分総量を算定の根拠にすることも可能であるが、精度が下がるという弊害がある。

そして、中空糸膜束の中心部、中間部および外周部などの含水率の較差が小さい

ということは、品質のよい製品を造るための好ましい実施態様であるから、それを製造する乾燥方法に技術的な配慮をする必要がある。例えば、通風媒体として、窒素ガス、アルゴンガスなどの不活性ガスを使用する場合には、実質的に無酸素状態での乾燥であるため親水性高分子の劣化分解が起こりにくく、乾燥温度を高めることが可能である。

[0051] 風量および乾燥温度は、中空糸膜束に含まれる水分総量により決まる。含水率が高い場合、風量を例えば0.1〜5L/sec(中空糸膜束1本)と比較的高く設定し、温度も50〜80℃と比較的高く設定する。乾燥が進行し、中空糸膜束の含水率が低くなったら、風量を、例えば0.1L/sec(中空糸膜束1本)以下へ徐々に下げるという風量調節を行い、一方で、温度もそれに連動させ徐々に常温に近づける乾燥方法を採用することが、乾燥の工夫の一つである。

[0052] 中空糸膜束の中心部、中間部および外周部などの含水率の較差が小さいということは、各部の乾燥を同時に均一に進行させた結果でもある。中空糸膜束を通風乾燥するときに送風向きを交互に逆転させるということは、通風乾燥機における中空糸膜束に対する送風の向きを180度変えた方向から交互に変えて送風することである。勿論、その送風方向の反転は、内容物である中空糸膜束それ自体を通風方向に対して180度交互に回転させるというように装置を工夫することによっても実現できる。又、乾燥すべき中空糸膜束を固定し、送風装置に工夫を施して、通風方向を交互に180度程度変えた方向から送風する方法も好ましく採用できる。

[0053] 送風手段に関しては特に限定されない。特に循環型送風乾燥機の場合には、内容物の中空糸膜束それ自体を交互に180度反転させるような装置が、設計上は勿論のこと、運転上も合理的に機能する。この一見ありふれたような、反転を含む本発明の乾燥方法は、特に中空糸膜束という特殊な材料において、一束の部分固着を防ぐという品質管理において、汎用の材料の乾燥には見られない、予期しえぬ効果を奏し得たものである。

[0054] 乾燥における、通風の交互反転時間は、乾燥するための中空糸膜束の水分総量および風速、風量、乾燥温度、空気の除湿程度などの要因により変わる性格のものであるが、均一乾燥を求めるなら、送風方向をこまめに反転させることが好ましい。工

業的に実用上設定される風向反転時間は、乾燥開始後の含水率にも影響されるが、例えば60～80℃程度の高温で、例えば65℃で1～4時間、25～60℃において、例えば30℃程度において1～20時間乾燥するという、総乾燥時間が24時間という長い時間を設定した場合に、30～60分程度の間隔で機械的に風向を反転させることができる。水分総量が多い初期の乾燥段階において、例えば60～80℃程度の高温において、0.1～5L/sec(中空糸膜束1本)程度の比較的風量が多い条件で乾燥する場合には、最初に風の直接当たる部分の乾燥が比較的早いから、10～120分程度の間隔で風向の反転を、1～5時間程度繰り返す。特に、最初の段階は10～40分間隔で風向を反転させることが好ましい。中空糸膜束の中心部および外周部の含水率の較差が少なくなり、安定してきたら、乾燥温度も徐々に30℃程度の常温に近づけ、反転時間も30～90分程度の間隔で風向の反転を繰り返し、比較的長い1～24時間程度の間、その風向の反転を繰り返せばよい。その際の風量および温度の切り換えは、中空糸膜束の含水率を考慮して任意に決めることができる。それを定量的に示せば、中空糸膜束の中心部および外周部の水分含有量を算定の根拠にした、含水率が50～100質量%程度以下になったら、乾燥の状況を観察しながら適宜変更することができる。固定した時間間隔で機械的に風向反転時間を設定して、乾燥を行うことができる。一方で、乾燥の進行の程度を観察しながら風向反転時間、総乾燥時間を決めるという、状況判断や経験則に頼るような要素もある。

[0055] なお、本発明の含水率(質量%)は、乾燥前の中空糸膜束の質量(a)と、乾燥後の中空糸膜束の質量(b)を測定し、含水率(質量%) = $(a-b) \times 100 / b$ により容易に算定できる。

[0056] また、減圧下でマイクロ波を照射して乾燥するのも有効な手段の一つである。該乾燥方法の乾燥条件としては、20KPa以下の減圧下で出力0.1～100KWのマイクロ波を照射することが好ましい実施態様である。また、該マイクロ波の周波数は1,000～5,000MHzであり、乾燥処理中の中空糸膜束の最高到達温度が90℃以下であることが好ましい実施態様である。

[0057] 減圧度については、マイクロ波の出力、中空糸膜束の有する総含水率および中空糸膜束の本数により適宜設定すればよいが、乾燥中の中空糸膜束の温度上昇を防

ぐため、減圧度は好ましくは20kPa以下、より好ましくは15kPa以下、さらに好ましくは10kPa以下で行う。減圧が不十分だと水分蒸発効率が低下するばかりでなく、中空糸膜を形成するポリマーの温度が上昇してしまい、特に親水性高分子が熱劣化・分解する可能性がある。また、減圧度は高い方が温度上昇抑制と乾燥効率を高める意味で好ましいが、装置の密閉度を維持するためにかかるコストが高くなるので0.1kPa以上が好ましい。より好ましくは0.25kPa以上、さらに好ましくは0.4kPa以上である。

- [0058] 乾燥時間短縮を考慮するとマイクロ波の出力は高い方が好ましいが、例えば親水性高分子を含有する中空糸膜では、過乾燥や過加熱による親水性高分子の劣化、分解や、使用時の濡れ性低下が起こるなどの問題があるため、出力はあまり上げないのが好ましい。また0.1kW未満の出力でも中空糸膜束を乾燥することは可能であるが、乾燥時間が伸びることによる処理量低下の問題が起こる可能性がある。減圧度とマイクロ波出力の組合せの最適値は、中空糸膜束の保有水分量および中空糸膜束の処理本数により異なるものであって、試行錯誤のうえ適宜設定値を求めるのが好ましい。
- [0059] 例えば、本発明の乾燥条件を実施する一応の目安として、中空糸膜1本当たり50gの水分を有する中空糸膜束を20本乾燥する場合、総含水率は $50\text{g} \times 20\text{本} = 1,000\text{g}$ となり、この時のマイクロ波の出力は1.5kW、減圧度は5kPaが適当である。
- [0060] より好ましいマイクロ波出力は0.1〜80kW、さらに好ましいマイクロ波出力は0.1〜60kWであり、よりさらに好ましいマイクロ波出力は0.1〜20kWである。中空糸膜束の品質に重点を置けば、0.1〜20kPaの減圧下で12kW以下の出力でマイクロ波を照射することが特に好ましい。マイクロ波の出力は、例えば、中空糸膜の総数と総含水量により決まるが、いきなり高出力のマイクロ波を照射すると、短時間で乾燥が終了するが、中空糸膜が部分的に変性することがあり、縮れのような変形を起こすことがある。
- [0061] マイクロ波を使用して乾燥する際に、例えば、中空糸膜に保水剤のようなものを用いると、通常、高出力での乾燥は保水剤の飛散する原因となると考えられていた。しかもこれに減圧下の条件を伴った場合に想定される中空糸膜への悪影響を考えれ

ば、従来、減圧下でマイクロ波を照射することなど考えられなかった。

本発明において、減圧下でマイクロ波を照射するということは、60℃以下、或いは40℃以下というような比較的溫度が低い状態においても水性液体の蒸発が活発となり、しかも減圧状態は、中空糸膜束の中間部および中心部に至るまで等しく作用するため、その分低出力マイクロ波により対処できることを意味する。従って、高出力マイクロ波による影響および高温度による影響からポリビニルピロリドンの劣化や中空糸膜の変形等の中空糸膜の損傷を著しく防ぐという二重の効果を奏することになる。このような本発明の作用効果および技術的意義は、中空糸膜束の品質管理および乾燥という特殊な技術分野においてのみ発揮される特有のものであり、先行技術からは示唆されるものではない。

[0062] 本発明においては、減圧下でマイクロ波により乾燥が行われる。この際、マイクロ波の出力を一定とした一段乾燥を行うことが可能であるが、別の実施態様として、乾燥の進行に応じて、マイクロ波の出力を順次段階的に下げる、いわゆる多段乾燥も好ましい態様として包含する。そこで、多段乾燥の意義を以下に説明する。

[0063] 減圧下で、しかも30～90℃程度の比較的低い温度で、マイクロ波を用いて乾燥する場合、中空糸膜束の乾燥の進み具合に合わせて、マイクロ波の出力を順次下げていくという多段乾燥方法が優れている。多段乾燥方法を実施するに際し、減圧の程度、温度、マイクロ波の出力および照射時間は、乾燥すべき中空糸膜の総量、工業的に許容できる適正な乾燥時間などを考慮して決定される。

[0064] 多段乾燥は、任意に何段でも設定可能だが、例えば2～6段の範囲、とりわけ生産性を考慮すれば2～3段乾燥にするのが適当である。中空糸膜束に含まれる水分の総量にもよるが、総水分量が比較的多い場合、例えば、90℃以下の温度、5～20kPa程度の減圧下で、一段目を30～100kWの範囲で、二段目を10～30kWの範囲で、三段目を0.1～10kWの範囲で、というようにマイクロ波照射時間を加味して決めることができる。マイクロ波の出力を、例えば、含水率の高い初期段階で90kW、最終段階で0.1kWのように、出力の較差が大きい場合には、その出力を下げる段数を例えば4～8段と多くすればよい。

[0065] 本発明においては、減圧という手段を採用するため、比較的マイクロ波の出力を下

げた状態でも適切に乾燥できるという利点がある。例えば、一段目は10～20kWのマイクロ波により10～100分程度、二段目は3～10kW程度で5～80分程度、三段目は0.1～3kW程度で1～60分程度という段階で乾燥する。各段のマイクロ波の出力および照射時間は、中空糸膜に含まれる水分の総量の減り具合に連動して下げていくことが好ましい。この乾燥方法は、中空糸膜束に非常に温和な乾燥方法であり、前掲の特許文献16～18の先行技術においては期待できないことから、本発明の作用効果を有意にしている。

- [0066] 本発明の別の態様において、中空糸膜束の含水率が400質量%以下の場合には、12kW以下の低出力マイクロ波による照射が優れている場合がある。例えば、中空糸膜束総量の水分量が1～7kg程度の場合には、80℃以下、好ましくは60℃以下の温度で、3～10kPa程度の減圧下、12kW以下の出力、例えば1～5kW程度の出力のマイクロ波で10～240分、0.5～1kWのマイクロ波で1～240分、0.1～0.5kWのマイクロ波で1～240分照射するという、乾燥の程度に応じてマイクロ波の照射出力および照射時間を調整する方法を採用することにより、乾燥が均一に行われる。
- [0067] 減圧度は各段において、0.1～20kPaという条件が好ましく設定される。しかし、中空糸膜の含水率の比較的多い一段目を、比較的高い減圧度(例えば0.1～5kPa)、高出力のマイクロ波(例えば10～20kW)で行い、二段目および三段目を、一段目よりやや高い減圧度(例えば5～20kPa)で比較的低出力のマイクロ波(例えば0.1～5kW)を照射するなどのように、各段の減圧度とマイクロ波の出力を状況に応じて適正に調整することは、中空糸膜束の含水率の低下の推移を考慮して任意に行い得る。各段において、減圧度を変える操作は、本発明の減圧下でマイクロ波を照射する意義をさらに大きくする。勿論、マイクロ波照射装置内におけるマイクロ波の均一な照射および排気には常時配慮する必要がある。
- [0068] 中空糸膜束の乾燥を、減圧下でマイクロ波を照射して行うことと、通風向きを交互に逆転する乾燥方法を併用することも、乾燥において工程が煩雑にはなるが、有効な乾燥方法である。マイクロ波照射方法および通風交互逆転方法も、一長一短があり、高度の品質が求められる場合に、これらを併用することができる。例えば、最初の段階で通風交互逆転方法を採用し、含水率が20～60質量%程度となった後に、次の

段階で、減圧下でマイクロ波を照射して乾燥することができる。この場合、マイクロ波を照射して所定の乾燥を行い、次に通風向きを交互に逆転する乾燥方法を併用することもできる。これらは、乾燥により製造される中空糸膜の品質、特に中空糸膜における長さ方向において部分固着のないポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の品質を考慮して決めることができる。これらの乾燥方法を同時に行うこともできるが、装置の煩雑さ、複雑さ、価格の高騰などの不利な点があるため実用的ではない。しかし、遠赤外線等の有効な加熱方法を併用することは、本発明の乾燥方法の範囲に包含される。

- [0069] 乾燥中の中空糸膜束の最高到達温度は、中空糸膜束を保護するフィルム側面に不可逆性のサーモラベルを貼り付けて乾燥を行い、乾燥後に取り出して表示を確認することにより測定することができる。この時、乾燥中の中空糸膜束の最高到達温度は90℃以下、より好ましくは80℃以下、さらに好ましくは70℃以下に抑えることが好ましい。最高到達温度が90℃を超えると、膜構造が変化しやすくなり性能低下や酸化劣下を起こしてしまう場合がある。特に親水性高分子を含有する中空糸膜では、熱による親水性高分子の分解等が起こりやすいので、温度上昇をできるだけ防ぐ必要がある。減圧度とマイクロ波出力の最適化、並びに断続的な照射によって、温度上昇を防ぐことができる。また、乾燥温度は低い方が好ましいが、減圧度の維持コスト、乾燥時間短縮の面より30℃以上が好ましい。
- [0070] マイクロ波の照射周波数は、中空糸膜束への照射斑の抑制や、細孔内の水を細孔より押出す効果などを考慮すると、1,000～5,000MHzが好ましい。より好ましくは1,500～4,000MHz、さらに好ましくは2,000～3,000MHzである。
- [0071] 本発明においては、中空糸膜束を均一に加熱し乾燥することが重要である。上記したマイクロ波による乾燥においては、マイクロ波の発生時に付随発生する反射波による不均一加熱が起こるので、該反射波による不均一加熱を低減する手段を講じることが好ましい。該手段は限定されず任意であるが、例えば、特開2000-340356号公報に開示されている、オープン中に反射板を設けて反射波を反射させ加熱の均一化を行う方法が好ましい実施態様の一つである。
- [0072] 上記した方法を採用することにより、中空糸膜表面に存在する水分が速やかに、か

つ均一に除去されると共に、過乾燥等による親水性高分子の劣化が抑制され、固着に影響を及ぼす親水性高分子の外表面含有率が均一化されるものと推察している。従って、前記した均一加熱のための手段を取り入れることは、本発明の効果を効率的に発現するために極めて重要である。

- [0073] 上記した達成手段はあくまでも例示であり、これらの方法に限定されない。また、乾燥条件以外の方法によって達成することも排除されない。

本発明において、実質的に乾燥状態であるとは、中空糸膜束の含水率が1質量%以上5質量%以下のことを指す。

- [0074] 本発明の中空糸膜束は、前記したような特性を有しているので、血液浄化器用に好適に用い得る。

上記した血液浄化器用として用いる場合、中空糸膜束のバースト圧が0.5MPa以上で、かつ血液浄化器の透水率が $150\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上であること好ましい実施態様である。バースト圧が0.5MPa未満では血液リークに繋がる潜在的な欠陥を検知することができず、血液浄化器用に使用した場合の安全性に対する信頼性が低くなり得る。また、透水率が $150\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 未満では透析効率が低下し得る。透析効率を上げるためには細孔径を大きくしたり、細孔数を増やしたりするが、そうすると膜強度が低下したり欠陥ができるといった問題が生じやすくなる。しかし、本発明の中空糸膜では、外表面の孔径を最適化することにより支持層部分の空隙率を最適化し、溶質透過抵抗と膜強度をバランスさせたものである。より好ましい透水率の範囲は $200\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上、さらに好ましくは $300\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上、特に好ましくは $400\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上、最も好ましくは $500\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以上である。また、透水率が高すぎる場合、血液透析時の除水コントロールがしにくくなるため、 $2000\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以下が好ましい。より好ましくは $1800\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以下、さらに好ましくは $1500\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以下、よりさらに好ましくは $1300\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以下、特に好ましくは $1000\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$ 以下である。

- [0075] 本発明者らは、血液浄化器に用いられる中空糸膜の物理的性質を検討した。通常、血液浄化に用いるモジュールは、製品となる最終段階で、中空糸やモジュールの

欠陥を確認するため、中空糸内部あるいは外部をエアによって加圧するリークテストを行う。加圧エアによってリークが検出されたときには、モジュールは不良品として、廃棄あるいは欠陥を修復する作業がなされる。このリークテストのエア圧力は血液透析器の保証耐圧(通常500mmHg)の数倍であることが多い。しかしながら、特に高い透水性を持つ中空糸型血液浄化膜の場合、通常に加圧リークテストで検出できない中空糸の微小な傷、つぶれ、裂け目などが、リークテスト後の製造工程(主に滅菌や梱包)、輸送工程、あるいは臨床現場での取り扱い(開梱や、プライミングなど)時に、中空糸の切断やピンホールの発生につながり、ひいては治療時に血液がリークする等のトラブルの元になっていることを本発明者らは見出した。上記事象に関して鋭意検討したところ、臨床使用時の中空糸の切断やピンホールの発生につながる潜在的な糸の欠陥は、通常に加圧エアリークテストにおける圧力では検出することができず、より高い圧力が必要であり、また中空糸膜の偏肉発生を抑えることが、上記した潜在的な欠陥の発生抑制に対して有効であることを見出し、本発明に至った。

[0076] 本発明におけるバースト圧とは、中空糸をモジュールにしてからの中空糸膜の耐圧性能の指標であって、中空糸膜内側を気体で加圧し、加圧圧力を徐々に上げていき、中空糸が内部圧に耐えきれずに破裂(バースト)したときの圧力である。バースト圧は高いほど使用時の中空糸膜の切断やピンホールの発生が少なくなるので、0.5MPa以上が好ましく、0.55MPa以上がさらに好ましく、0.6MPa以上がよりさらに好ましい。バースト圧が0.5MPa未満では潜在的な欠陥を有している可能性がある。また、バースト圧は高いほど好ましいが、バースト圧を高めることを主眼に置き、膜厚を上げたり、空隙率を下げすぎると所望の膜性能を得ることができなくなることがある。したがって、血液透析膜として仕上げる場合には、バースト圧は2.0MPa以下が好ましい。より好ましくは、1.7MPa未満、さらに好ましくは1.5MPa未満、よりさらに好ましくは1.3MPa未満、特に好ましくは1.0MPa未満である。

[0077] また、中空糸膜モジュール中の100本の中空糸膜断面を観察した際の膜厚の偏りである偏肉度は0.6以上であるのが好ましい。100本の中空糸に1本でも偏肉度0.6未満の中空糸膜が含まれると、その中空糸膜が臨床使用時のリーク原因となる可能性があるので、本発明の偏肉度は平均値でなく、100本の最小値を表す。偏肉度

は高い方が、膜の均一性が増し、潜在欠陥の発生が抑えられバースト圧が向上するので、より好ましくは0.7以上、さらに好ましくは0.8以上、よりさらに好ましくは0.85以上である。偏肉度が低すぎると、潜在欠陥が顕在化しやすく、前記バースト圧が低くなり、血液リークを起こすことがある。

[0078] 偏肉度を0.6以上にするためには、例えば、製膜溶液の吐出口であるノズルのスリット幅を厳密に均一にすることが好ましい。中空糸膜の紡糸ノズルは、一般的に、紡糸原液を吐出する環状部と、その内側に中空形成剤となる芯液吐出孔を有するチューブインオリフィス型ノズルが用いられる。スリット幅とは、前記紡糸原液を吐出する外側環状部の幅を指す。このスリット幅のばらつきを小さくすることにより、紡糸された中空糸膜の偏肉を減らすことができる。具体的には、スリット幅の最大値と最小値の比を1.00以上1.11以下とし、最大値と最小値の差を $10\mu\text{m}$ 以下とすることが好ましく、 $7\mu\text{m}$ 以下とすることがより好ましく、さらに好ましくは $5\mu\text{m}$ 以下、よりさらに好ましくは $3\mu\text{m}$ 以下である。また、ノズル温度を最適化することも有効であり、ノズル温度は $20\sim 100^{\circ}\text{C}$ が好ましい。ノズル温度が 20°C 未満では室温の影響を受けやすくなりノズル温度が安定せず、紡糸原液の吐出斑が起こることがある。そのため、ノズル温度は 30°C 以上がより好ましく、 35°C 以上がさらに好ましく、 40°C 以上がよりさらに好ましい。またノズル温度が 100°C を超えると、紡糸原液の粘度が下がりすぎ吐出が安定せず、または親水性高分子の熱劣化・分解が進行する可能性がある。よって、ノズル温度は、より好ましくは 90°C 以下、さらに好ましくは 80°C 以下、よりさらに好ましくは 70°C 以下である。

[0079] さらに、バースト圧を高くする方策として、中空糸膜表面の傷や異物および気泡の混入を少なくし潜在的な欠陥を低減することも有効である。傷発生を低減させる方法としては、中空糸膜の製造工程のローラーやガイドの材質や表面粗度を最適化すること等が有効である。また、モジュールを組み立てる際、中空糸膜束をモジュール容器に挿入する時に容器と中空糸膜との接触あるいは中空糸膜同士のこすれが少なくなるような工夫をする等も有効である。本発明では、使用するローラーは中空糸膜がスリップして中空糸膜表面に傷が付くのを防止するため、表面が鏡面加工されたものを使用するのが好ましい。また、使用するガイドは、中空糸膜との接触抵抗をできる

だけ避けるため、表面が梨地加工されたものやローレット加工されたものであることが好ましい。中空糸膜束をモジュール容器に挿入する際には、中空糸膜束を直接モジュール容器に挿入するのではなく、中空糸膜との接触面が、例えば、エンボス加工されたフィルムを巻いた中空糸膜束をモジュール容器に挿入し、その後に、フィルムのみをモジュール容器から抜き取る方法を用いるのが好ましい。

[0080] 中空糸膜への異物の混入を抑える方法としては、異物の少ない原料を用いる方法や、製膜用の紡糸原液をろ過し異物を低減する方法等が有効である。本発明では、中空糸膜の膜厚よりも小さな孔径を有するフィルターを用いて紡糸原液をろ過するのが好ましい。具体的には、均一溶解した紡糸原液を、溶解タンクからノズルまで導く間に設けられた孔径10〜50 μm の焼結フィルターを通過させる。ろ過処理は少なくとも1回行えばよいが、ろ過処理を何段階かに分けて行う場合は、後段になるに従いフィルターの孔径を小さくするのが、ろ過効率およびフィルター寿命を延ばすために好ましい。フィルターの孔径は10〜45 μm がより好ましく、10〜40 μm がさらに好ましい。フィルター孔径が小さすぎると背圧が上昇し、定量性が落ちることがある。

[0081] また、気泡混入を抑える方法としては、製膜用のポリマー溶液の脱泡を行うのが有効である。紡糸原液の粘度にもよるが、静置脱泡や減圧脱泡を用いることができる。溶解タンク内を−100〜−750mmHgに減圧した後、タンク内を密閉し5分〜30分間静置する。この操作を数回繰り返し、脱泡処理を行う。減圧度が低すぎる場合には、脱泡の回数を増やす必要があるため処理に長時間を要することがある。また減圧度が高すぎると、系の密閉度を上げるためのコストが高くなることがある。トータルの処理時間は5分〜5時間とするのが好ましい。処理時間が長すぎると、減圧の効果により親水性高分子が分解、劣化することがある。処理時間が短すぎると脱泡の効果が不十分になることがある。

[0082] また、本発明においては、中空糸膜外表面の開孔率が8〜25%であることや、中空糸膜外表面における開孔部の平均孔面積が0.3〜1.0 μm^2 であることが、前記した特性を付与するために有効であり好ましい。開孔率や平均孔面積が小さすぎる場合には、透水率が低下する可能性がある。また、膜を乾燥させる際、膜外表面に存在する親水性高分子が介在し中空糸膜同士が固着し、モジュール組み立て性が

悪化する等の課題を引き起こす可能性がある。そのため、開孔率は9%以上がより好ましく、10%以上がさらに好ましい。

また、平均孔面積は $0.4 \mu\text{m}^2$ 以上がより好ましく、 $0.5 \mu\text{m}^2$ 以上がさらに好ましく、 $0.6 \mu\text{m}^2$ 以上がよりさらに好ましい。逆に開孔率や平均孔面積が大きすぎる場合には、中空糸膜の空隙率が高くなりすぎ、バースト圧が低下することがある。そのため、開孔率は23%以下がより好ましく、20%以下がさらに好ましく、17%以下がよりさらに好ましく、特に好ましくは15%以下である。また、平均孔面積は $0.95 \mu\text{m}^2$ 以下がより好ましく、 $0.90 \mu\text{m}^2$ 以下がさらに好ましい。

実施例

[0083] 以下、本発明の有効性を実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下の実施例における物性の評価方法は以下の通りである。

[0084] 1. 透水率

透析器の血液出口部回路(圧力測定点よりも出口側)を鉗子で挟んで封止する。37℃に保温した純水を加圧タンクに入れ、レギュレーターにより圧力を制御しながら、37℃恒温槽で保温した透析器へ純水を送り、透析液側から流出した濾液流量をメスシリンダーで測定する。膜間圧力差(TMP)は

$$\text{TMP} = (\text{Pi} + \text{Po}) / 2$$

[ここでPiは透析器入り口側圧力、Poは透析器出口側圧力である]

とする。TMPを4点変化させ濾過流量を測定し、それらの関係の傾きから透水率(mL/hr/mmHg)を算出する。このときTMPと濾過流量の相関係数は0.999以上でなくてはならない。また回路による圧力損失誤差を少なくするために、TMPは100mmHg以下の範囲で測定する。中空糸膜の透水率は膜面積と透析器の透水率から算出する。

$$\text{UFR(H)} = \text{UFR(D)} / A$$

[ここでUFR(H)は中空糸膜の透水率($\text{mL/m}^2/\text{hr/mmHg}$)、UFR(D)は透析器の透水率(mL/hr/mmHg)、Aは透析器の膜面積(m^2)である。]

[0085] 2. 膜面積の計算

透析器の膜面積は、中空糸の内径基準として求める。

$$A = n \times \pi \times d \times L$$

[ここで、 n は透析器内の中空糸本数、 π は円周率、 d は中空糸の内径(m)、 L は透析器内の中空糸の有効長(m)である。]

[0086] 3. バースト圧

約10000本の中空糸膜よりなるモジュールの透析液側を水で満たし栓をする。血液側から室温で乾燥空気または窒素を送り込み1分間に0.5MPaの割合で加圧していく。圧力を上昇させ、中空糸膜が加圧空気によって破裂(バースト)し、透析液側に満たした液に気泡が発生した時の空気圧をバースト圧とする。

[0087] 4. 偏肉度

中空糸100本の断面を200倍の投影機で観察する。一視野中、最も膜厚差がある一本の糸断面について、最も厚い部分と最も薄い部分の厚さを測定する。

偏肉度＝最薄部厚さ／最厚部厚さ

偏肉度＝1で膜厚が完璧に均一となる。

[0088] 5. 親水性高分子の溶出量

親水性高分子としてポリビニルピロリドンを用いた場合の測定法を例示する。

<乾燥中空糸膜モジュール>

モジュールの透析液側流路に生理食塩水を500mL/minで5分間通液し、ついで血液側流路に200mL/minで通液する。その後血液側から透析液側に200mL/minでろ過をかけながら3分間通液する。

<湿潤中空糸膜モジュール>

モジュール充填液を抜き出した後、乾燥中空糸膜モジュールと同じ処理操作を行う。

上記プライミング処理を行った中空糸膜モジュールを用いて、透析型人工腎臓装置製造基準に定められた方法で抽出し、該抽出液中のポリビニルピロリドンを比色法で定量する。

すなわち、中空糸膜1gに純水100mlを加え、70℃で1時間抽出する。得られた抽出液2.5ml、0.2モルクエン酸水溶液1.25ml、0.006規定のヨウ素水溶液0.5mlをよく混合し、室温で10分間放置した後に、470nmでの吸光度を測定する。定量

は標品のポリビニルピロリドンを用いて上記方法に従い測定することにより求めた検量線にて行う。

[0089] 6. 親水性高分子の外表面における含有率

親水性高分子の疎水性高分子に対する含有率は、X線光電子分光法(ESCA法)で求めた。疎水性高分子としてポリスルホン系高分子を、親水性高分子としてポリビニルピロリドン(PVP)を用いた場合の測定法を例示する。

中空糸膜1本を試料台に貼り付けてX線光電子分光法(ESCA法)での測定を行った。測定条件は次に示す通りである。

測定装置:アルバック・ファイ ESCA5800

励起X線:MgK α 線

X線出力:14kV, 25mA

光電子脱出角度:45°

分析径:400 μ m ϕ

パスエネルギー:29.35eV

分解能:0.125eV/step

真空度:約 10^{-7} Pa以下

窒素の測定値(N)と硫黄の測定値(S)から、次の式により表面でのPVP含有率を算出する(ここで、ポリビニルピロリドンの分子量を111、ポリエーテルスルホンの分子量を232、ポリスルホンの分子量を442とした)。

<PVP添加PES膜の場合>

PVP含有率(Hpvp)[質量%]

$$=100 \times (N \times 111) / (N \times 111 + S \times 232)$$

<PVP添加PSf膜の場合>

PVP含有率(Hpvp)[質量%]

$$=100 \times (N \times 111) / (N \times 111 + S \times 442)$$

[0090] 7. 中空糸膜外表面の開孔率

中空糸膜外表面を10,000倍の電子顕微鏡で観察し写真(SEM写真)を撮影する。その画像を画像解析処理ソフトで処理して中空糸膜外表面の開孔率を求める。画像

解析処理ソフトは、例えばImage Pro Plus (Media Cybernetics, Inc.)を使用して測定する。取り込んだ画像を孔部と閉塞部が識別されるように強調・フィルタ操作を実施する。その後、孔部をカウントし、孔内部に下層のポリマー鎖が見て取れる場合には孔を結合して一孔とみなしてカウントする。測定範囲の面積(A)、および測定範囲内の孔の面積の累計(B)を求めて開孔率($\%$)= $B/A \times 100$ で求める。これを10視野実施してその平均を求める。初期操作としてスケール設定を実施するものとし、また、カウント時には測定範囲境界上の孔は除外しないものとする。

[0091] 8. 中空糸膜外表面の開孔部の平均孔面積

前項と同様にカウントし、各孔の面積を求める。また、カウント時には測定範囲境界上の孔は除外した。これを10視野実施してすべての孔面積の平均を求める。

[0092] 9. UV (220–350nm) 吸光度

中空糸膜1gに純水100mlを加え、70℃で1時間抽出した抽出液につき、分光光度計(日立製作所社製、U-3000)を用いて波長範囲200–350nmの吸光度を測定し、この波長範囲内での最大の吸光度を求める。

[0093] 10. エンドトキシン濃度

エンドトキシン濃度200EU/Lの透析液をモジュールの透析液入り口より流速500 ml/minで送液し、中空糸膜の外側から内側へエンドトキシンを含有する透析液をろ過速度15ml/minで2時間ろ過を行い、中空糸膜の外側から中空糸膜の内側へろ過された透析液を貯留し、該貯留液のエンドトキシン濃度を測定する。エンドトキシン濃度はリムルスESIIテストワコー(和光純薬工業社製)を用い、取扱説明書に記載の方法(ゲル化転倒法)に従って分析を行う。

[0094] 11. 血液リークテスト

クエン酸を添加し、凝固を抑制した37℃の牛血液を、血液浄化器に200mL/minで送液し、20mL/minの割合で血液をろ過する。このとき、ろ液は血液に戻し、循環系とする。60分間後に血液浄化器のろ液を採取し、赤血球のリークに起因する赤色を目視で観察する。この血液リーク試験を各実施例、比較例ともに30本の血液浄化器を用い、接着樹脂部より血液リークしたモジュール数を調べる。

[0095] 12. 中空糸膜束の固着性

中空糸約10,000本を束ね、30mmφ〜35mmφのモジュールケースに装てんし、2液系ポリウレタン樹脂にて封止してモジュールを作成する。各水準30本リークテストを実施し、ウレタン樹脂封止不良となったモジュールの本数をカウントする。

[0096] 13. 中空糸膜束の部分固着性

フィルム捲きの乾燥バンドルを切断時に発生する熱によって中空糸膜同士が融着しないようにSKカッターを使用し、中空糸膜束の長手方向に2cm幅で切断する。その輪切り状の中空糸膜束を除電しながら(キーエンス社製 SJ-F020)ゆっくりと机上の紙面に落とし、複数本以上の塊が発生するかどうか目視で確認する。なお、目視で確認する際、明らかに切断面の融着により塊が生じているものは部分固着ではないと分類した。融着の状態がひどい場合には、適宜、切断に用いる刃物を選定することが好ましい。

[0097] 14. 含水率

含水率(質量%)は、乾燥前の中空糸膜束の質量(a)と、乾燥後の中空糸膜束の質量(b)を測定し、下記式により算定できる。

$$\text{含水率(質量\%)} = (a - b) \times 100 / b$$

[0098] (実施例1)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル(R)4800P)17質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドン(R)K-90)2.9質量%、DMAc77.1質量%、RO水3質量%を50℃で均一に溶解した。ついで真空ポンプを用いて系内を−500mmHgまで減圧した後、溶媒等が蒸発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し15分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。製膜溶液を15μm、15μmの2段の焼結フィルターに順に通した後、80℃に加温したチューブインオリフィスノズルから、中空形成剤として、予め−700mmHgで30分間脱気処理した55質量%DMAc水溶液とともに同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された550mmの乾式部を通過後、60℃の25質量%DMAc水溶液中で凝固させ、湿潤状態のまま繻に捲き上げた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均60μmであり、最大61μm、最小59μm、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03、製膜溶液のドラフト比は1.06であった。また、紡糸工程中、中空糸膜が接触す

るローラーは表面が鏡面加工されたもの、ガイドはすべて表面が梨地加工されたものを使用した。

[0099] 該中空糸膜約10,000本の束の周りに中空糸束側表面が梨地加工されたポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、長さ27cmに切断し、80℃の水中で30分間×4回洗浄した。これを長手方向に流路のとられた通風乾燥機にて60℃で3時間加温したのち、30℃で20時間乾燥させた。乾燥開始から乾燥終了までの間、1時間おきに通風の向きを180度反転させて乾燥を実施した。これにより乾燥した中空糸膜束を得た。得られた中空糸膜の内径は200.1 μm 、膜厚は28.5 μm 、含水率は2.4質量%、疎水性高分子に対する親水性高分子の質量割合は3.1質量%であった。

[0100] 中空糸膜束を長手方向にほぼ2.7cmずつ10個に等分し、各々の部位から乾燥状態の中空糸膜1gをはかりとり、人工腎臓装置製造承認基準試験に記載された方法に従い抽出を行い、それぞれ得られた抽出液について220–350nmの範囲のUV吸光度を測定した。結果を表1および表2に示した。UV吸光度は全部位において低レベルで安定しており、部分固着の発生なくモジュール組み立ての作業性は良好であった。

[0101] 得られた中空糸膜を用いて血液浄化器を組み立て、リークテストを行った。その結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。

該血液浄化器内にRO水を充填し25kGyの吸収線量で γ 線を照射し架橋処理を行った。 γ 線照射後の血液浄化器より中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は4ppmであり問題ないレベルであった。

[0102] 該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmAq以下のリークテスト合格品を以後の試験に用いた。また、血液浄化器より中空糸膜を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ、傷等の欠陥は観察されなかった。また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量200mL/min、ろ過速度10mL/minで血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。分析結果を表2に示した。

[0103] (比較例1)

実施例1において、中空糸膜束の乾燥を長手方向に流路のとられた通風乾燥機にて60℃で20時間加温し、通風方向を一方向からのみにして乾燥するように変更した以外は、実施例1と同様にして血液浄化器を得た。得られた中空糸膜束および血液浄化器の特性を表1および2に示す。本比較例で得られた中空糸膜束のUV(220-350nm)吸光度はレベルが高く、かつサンプリング箇所による変動が大きく、軽度ではあるが部分固着が発生し、モジュール組み立ての作業性が良くなかった。

[0104] (比較例2)

実施例1において、中空糸膜束の洗浄を取り止め、かつ該湿潤状態の中空糸膜束を比較例1と同様の方法で乾燥するように変更する以外は、実施例1と同様にして中空糸膜束および血液浄化器を得た。得られた中空糸膜束および血液浄化器の特性を表1および2に示す。

本比較例で得られた中空糸膜束のUV(220-350nm)吸光度は比較例1のものと同様に、レベルが高く、かつサンプリング箇所による変動が大きく部分固着が発生し、モジュール組み立ての作業性がさらに悪化した。

[0105] (実施例2)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクスセル(R)5200P)17.5質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドン(R)K-90)3.5質量%、DMAc74質量%、水5質量%を50℃で溶解した。ついで真空ポンプを用いて系内を-500mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し20分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を15 μ m、15 μ mの2段のフィルターに通した後、65℃に加温したチューブインオリフィスノズルから、中空形成剤として、予め-700mmHgで2時間脱気処理した55質量%DMAc水溶液と同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された600mmのエアギャップ部を通過後、60℃の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均40 μ mであり、最大40.3 μ m、最小39.7 μ m、スリット幅の最大値、最小値の比は1.02、ドラフト比は1.06であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は、85℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後、巻き上げた。該中空糸膜10,500本の束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製の

フィルムを巻きつけた後、30℃の40vol%イソプロパノール水溶液で30分×2回浸漬洗浄し、マイクロ波照射方式の乾燥器に導入し、以下の条件で乾燥した。7KPaの減圧下、1.5KWの出力で30分、0.5KWの出力で10分間、さらに0.2KWの出力で8分間マイクロ波の照射を行い乾燥した。この際の中空糸膜束表面の最高到達温度は65℃であった。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜の内径は199.9 μm 、膜厚は28.5 μm であった。含水率は1.6質量%、疎水性高分子に対する親水性高分子の質量割合は3.3質量%であった。

[0106] 中空糸膜束を長手方向にほぼ2.7cmずつ10個に等分し、各々の部位から乾燥状態の中空糸膜1gをはかりとり、人工腎臓装置製造承認基準試験に記載された方法に従い抽出を行い、それぞれ得られた抽出液について220–350nmの範囲のUV吸光度を測定した。結果を表1および表2に示した。UV吸光度は全部位において低レベルで安定しており、部分固着の発生なくモジュール組み立ての作業性は良好であった。

[0107] このようにして得られた中空糸膜を用いて、血液浄化器を組み立てた。該血液浄化器は親水性高分子の架橋処理を行わずに以降の分析に供した。 γ 線未照射の血液浄化器より中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は5ppmと良好であった。

[0108] また血液浄化器より中空糸膜を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。牛血液を用いた血液リークテストでは血球リークはみられなかった。

また、エンドトキシン透過試験の結果、中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。分析結果を表2に示した。

[0109] (比較例3)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル(R)4800P)22.5質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドン(R)K-30)9質量%、DMAc65.5質量%、水3質量%を50℃で溶解した。ついで真空ポンプを用いて系内を–350mmHgまで減圧した

後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し30分間放置した。この操作を2回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を30 μ m、30 μ mの2段のフィルターに通した後、45℃に加温したチューブインオリフィスノズルから、中空形成剤として、予め減圧脱気した50質量%DMAc水溶液と同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された80mmのエアギャップ部を通過後、50℃水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均45 μ mであり、最大45.5 μ m、最小44.5 μ m、スリット幅の最大値、最小値の比は1.02、ドラフト比は1.06であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は、85℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後、巻き上げた。得られた10,000本の中空糸膜束は洗浄を行わず、80℃の空気中で乾燥した。乾燥後の中空糸膜束には固着および部分固着が観察され、血液浄化器を組立てる際、端部接着樹脂が中空糸膜間にうまく入らず血液浄化器を組み立てることが出来なかった。

[0110] (比較例4)

ポリエテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクセル(R)5200P)16質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドン(R)K-90)4質量%、DMAc56質量%、トリエチレングリコール24質量%を50℃で溶解した。ついで真空ポンプを用いて系内を-500mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し15分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を30 μ mのフィルターに通した後、90℃に加温したチューブインオリフィスノズルから、中空形成剤として、予め-700mmHgで2時間脱気処理した30質量%DMAc水溶液を用いて同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された650mmの乾式部を通過後、濃度60wt%、70℃のDMAc水溶液中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均100 μ mであり、最大110 μ m、最小90 μ m、スリット幅の最大値、最小値の比は1.22、ドラフト比は2.41であった。得られた中空糸膜は、40℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後、湿潤状態のまま巻き上げた。該中空糸膜約10,000本の束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、マイクロ波照射方式の乾燥器に導入し、以下の条件で乾燥した。常圧下、1.5KWの出力で20分、0.5KWの出力

で8分間、さらに0.2KWの出力で6分間マイクロ波の照射を行い乾燥した。この際の中空糸膜束表面の最高到達温度は98℃であった。得られた中空糸膜の内径は198.6 μ m、膜厚は33.7 μ mであった。含水率は0.7質量%、疎水性高分子に対する親水性高分子の質量割合は3.5質量%であった。

- [0111] 本比較例で得られた中空糸膜束のUV(220–350nm)吸光度は、レベルが高く、かつサンプリング箇所による変動が大きく、軽度ながら部分固着が発生し、モジュール組み立ての作業性が良くなかった。
- [0112] このようにして得られた中空糸膜を用いて、血液浄化器を組み立てた。該血液浄化器に純水を充填した状態で25kGyの γ 線を照射し架橋処理を行った。 γ 線照射後の血液浄化器より中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は17ppmであった。乾燥時、常圧下で乾燥したためバンドル温度が上がったことと中空糸膜の洗浄不良が考えられた。
- [0113] 該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmAq以下のモジュールを試験に用いた。牛血液を用いた血液リークテストではモジュール30本中、2本に血球リークがみられた。偏肉度が小さいことと外表面孔径が大きすぎることで、ピンホールの発生及び／または破れが発生したものと思われる。
- [0114] エンドトキシン透過試験の結果、中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンが検出された。外表面PVP量が多く、開孔率も大きいためエンドトキシンが透過し易くなったものと推測する。その他の分析結果を表1に示した。
- [0115] (実施例3)
- ポリスルホン(アモコ社製P-3500)18質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製K-60)9質量%、DMAc68質量%、水5質量%を50℃で溶解した。ついで真空ポンプを用いて系内を–300mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し15分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を15 μ m、15 μ mの2段のフィルターに通した後、45℃に加温したチューブインオリフィスノズルから、中空形成剤として、予め減圧脱気した35質量%DMAc水溶液と同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された600mmのエアギャップ部を通過後、50℃の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズル

ルのノズルスリット幅は、平均60 μm であり、最大61 μm 、最小59 μm 、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03、ドラフト比は1.01であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は、85°Cの水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後、巻き上げた。該中空糸膜約10,000本の束を純水に浸漬し、121°C×1時間オートクレーブにて洗浄処理を行った。洗浄後の中空糸膜束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、実施例1と同様にして乾燥した。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜の内径は201.5 μm 、膜厚は44.4 μm であった。含水率は2.3質量%、疎水性高分子に対する親水性高分子の質量割合は4.2質量%であった。

[0116] 表1より明らかなごとく、UV (220–350nm) 吸光度は全部位において低レベルで安定していた。リークテストを行った結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。

[0117] このようにして得られた中空糸膜を用いて、血液浄化器を組み立てた。該血液浄化器内にRO水を充填し25kGyの吸収線量で γ 線を照射し架橋処理を行った。 γ 線照射後の血液浄化器より中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は8ppmであり問題ないレベルであった。

[0118] 該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmAq以下のリークテスト合格品を以後の試験に用いた。また、血液浄化器より中空糸膜を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ、傷等の欠陥は観察されなかった。

[0119] また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量200mL/min、ろ過速度10mL/minで血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。

中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表2に示した。

[0120] (実施例4)

ポリスルホン(アモコ社製P-1700)17質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製K-60)6質量%、DMAc73質量%、RO水4質量%を50°Cで溶解した。ついで真空ポンプを用

いて系内を -400mmHg まで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し、30分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を $15\mu\text{m}$ 、 $15\mu\text{m}$ の2段のフィルターに通した後、 50°C に加温したチューブインオリフィスノズルから、中空形成剤として、減圧脱気された35質量%DMAc水溶液と同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された500mmのエアギャップ部を通過後、 50°C の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均 $60\mu\text{m}$ であり、最大 $61\mu\text{m}$ 、最小 $59\mu\text{m}$ 、スリット幅の最大値、最小値の比は1.03、ドラフト比は1.01であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は、 85°C の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後、巻き上げた。該中空糸膜約10,000本の束を純水に浸漬し、 $121^\circ\text{C} \times 1$ 時間オートクレーブにて洗浄処理を行った。洗浄後の中空糸膜束の周りにポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、実施例2と同様にして乾燥した。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜の内径は $201.2\mu\text{m}$ 、膜厚は $43.8\mu\text{m}$ であった。含水率は1.7質量%、疎水性高分子に対する親水性高分子の質量割合は3.8質量%であった。

- [0121] 表1より明らかなごとく、UV(220–350nm)吸光度は全部位において低レベルで安定していた。リークテストを行った結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。
- [0122] このようにして得られた中空糸膜を用いて、血液浄化器を組み立てた。該血液浄化器内にRO水を充填し25kGyの吸収線量で γ 線を照射し架橋処理を行った。 γ 線照射後の血液浄化器より中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量8ppmであり問題ないレベルであった。
- [0123] 該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmAq以下のリークテスト合格品を以後の試験に用いた。血液浄化器より中空糸膜を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ、傷等の欠陥は観察されなかった。
- [0124] また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量 $200\text{mL}/\text{min}$ 、ろ過速度 $10\text{mL}/\text{min}$ で血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。

中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表2に示した。

[0125] (比較例5)

ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製スミカエクスセル(R)4800P)20質量%、トリエチレングリコール(三井化学社製)40質量%、及びN-メチル2-ピロリドン(三菱化学社製)40質量%を混合、攪拌して、均一透明な製膜溶液を調製した。この製膜溶液を用いて、中空形成材としてN-メチル2-ピロリドン／トリエチレングリコール／水＝5／5／90を使用した以外は実施例2と同様にして、中空糸膜を得た。中空糸膜の内径は195 μ m、膜厚は51.5 μ mであった。含水率は0.4質量%、疎水性高分子に対する親水性高分子の質量割合は0質量%であった。

[0126] UV吸光度、UVバラツキ、中空糸膜の固着、エンドトキシン逆流などの問題はなかったが、血液透析膜として使用することはできなかった。中空糸膜中に親水性高分子を含まないため疎水性が強く、血中タンパク等が細孔内に目詰まりおよび膜面に堆積したことが原因と思われる。

[0127] [表1]

測定部位	UV (220～350nm) [吸光度]								
	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
1	0.04	0.03	0.04	0.04	0.10	0.34	0.22	0.13	0.003
2	0.05	0.05	0.04	0.03	0.08	0.31	0.25	0.05	0.002
3	0.04	0.04	0.04	0.04	0.08	0.30	0.21	0.07	0.003
4	0.06	0.06	0.06	0.05	0.06	0.26	0.20	0.10	0.003
5	0.04	0.05	0.03	0.04	0.06	0.28	0.21	0.12	0.003
6	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05	0.21	0.21	0.07	0.002
7	0.05	0.06	0.05	0.04	0.04	0.23	0.24	0.10	0.001
8	0.06	0.04	0.05	0.06	0.05	0.17	0.22	0.13	0.002
9	0.04	0.05	0.04	0.03	0.03	0.16	0.21	0.07	0.003
10	0.04	0.04	0.05	0.04	0.03	0.15	0.25	0.13	0.003
最大値	0.06	0.06	0.06	0.06	0.10	0.34	0.25	0.13	0.003
差	0.02	0.03	0.03	0.03	0.07	0.19	0.05	0.08	0.002

[0128] [表2]

	実施 例 1	実施 例 2	実施 例 3	実施 例 4	比較 例 1	比較 例 2	比較 例 3	比較 例 4	比較 例 5
透水率 ($\text{ml}/\text{m}^2/\text{hr}/\text{mmHg}$)	498	383	666	312	556	530	—	325	1210
バースト圧 (MPa)	0.6	0.6	0.7	0.6	0.6	0.6	—	0.3	0.7
偏肉度 (比)	0.83	0.92	0.83	0.90	0.83	0.68	—	0.47	0.88
血液リーク (本)	0	0	0	0	0	0	—	2	0
PVP 溶出量 (ppm)	4	5	8	8	11	21	—	17	—
外表面の PVP 含有率 (質量%)	30	26	30	35	38	29	19	57	0
外表面平均 孔面積 (μm^2)	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.5	0.2	1.2	0.1
外表面 開孔率 (%)	18	19	12	25	20	23	7	36	9
含水率 (%)	2.4	1.6	2.3	1.7	2.5	2.4	1.9	0.7	0.5
PVP/PSf (質量%)	3.1	3.3	4.2	3.8	3.0	3.3	4.6	3.5	—
部分固着数 (本)	0	0	0	0	13	21	(30)	16	0
エンドトキシン透過	ND	ND	ND	ND	ND	ND	—	×	ND
不溶成分	有	無	有	有	有	有	—	有	無

産業上の利用可能性

[0129] 本発明のポリスルホン系中空糸膜は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れており、慢性腎不全の治療に用いる、高透水性能を有する内部濾過促進型血液透析法による中空糸型血液浄化器用として好適である。また、本発明の製造方法により、上記した中空糸膜が、経済的に、かつ安定して製造でき

る。従って、産業界に寄与することが大である。

請求の範囲

- [1] 親水性高分子の中空糸膜からの溶出が10ppm以下であり、かつ中空糸膜外表面における該親水性高分子の含有率が25ー50質量%であるポリスルホン系選択透過性中空糸膜を複数本束ねた中空糸膜束であって、該中空糸膜束を長手方向にほぼ等間隔に10個に分割し、各分画につき透析型人工腎臓装置製造承認基準に定められた試験の抽出法によって得た抽出液について測定された波長範囲220ー350nmにおけるUV吸光度の最大値がいずれも0.10未満であり、かつ、各分画間での該最大値の最大と最小の差が0.05以下であることを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。
- [2] 長さ方向における部分固着が実質的に存在しないことを特徴とする請求項1に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。
- [3] 前記中空糸膜外表面の開孔率が8ー25%であることを特徴とする請求項1または2に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。
- [4] 前記親水性高分子の質量割合がポリスルホン系樹脂に対し1ー20質量%であることを特徴とする請求項1ー3いずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。
- [5] 前記親水性高分子がポリビニルピロリドンであることを特徴とする請求項1ー4のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。
- [6] 前記親水性高分子は架橋され水に不溶化していることを特徴とする請求項1ー5のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。
- [7] 血液浄化器用に用いることを特徴とする請求項1ー6のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。
- [8] 中空糸膜束を通風乾燥するときの通風向きを、間隔をおいて交互に逆転させることを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。
- [9] 中空糸膜束を通風乾燥するに際し、中空糸膜束の含水率の低下に伴い、通風量および乾燥温度を下げることを特徴とする請求項8記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。
- [10] 中空糸膜束の乾燥を、減圧下でマイクロ波を照射して行うことを特徴とするポリスルホ

ン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。

- [11] 0.1〜20kPaの減圧下で乾燥を行うことを特徴とする請求項10に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。
- [12] 20kW以下の低出力マイクロ波を照射して乾燥を行うことを特徴とする請求項10または11に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。
- [13] マイクロ波の出力を、中空糸膜束の含水率の低下に応じて下げることによって乾燥を行うことを特徴とする請求項10〜12のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。
- [14] マイクロ波の出力を、中空糸膜束の含水率の低下に応じて三段階に順次低下させることによって乾燥を行うことを特徴とする請求項10〜13のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。
- [15] 30〜90℃の温度範囲内で乾燥を行うことを特徴とする請求項10〜14のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。
- [16] 中空糸膜束の乾燥を、減圧下でマイクロ波を照射する乾燥工程と、通風の向きを間隔を置いて交互に逆転させる乾燥工程とを併用したことを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018270

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61M1/18, B01D67/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61M1/18, B01D67/00-71/82

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-259380 A (Toray Industries, Inc.), 25 September, 2001 (25.09.01), Full text; all drawings (Family: none)	1-16
A	JP 2003-284931 A (Asahi Medical Co., Ltd.), 07 October, 2003 (07.10.03), Full text; all drawings (Family: none)	1-16
A	JP 9-70431 A (Toray Industries, Inc.), 18 March, 1997 (18.03.97), Full text; all drawings & US 5938929 A & EP 750938 A1	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 February, 2005 (17.02.05)

Date of mailing of the international search report
08 March, 2005 (08.03.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018270

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The inventions according to claims 1 to 7 relate to "a hollow fiber membrane bundle which is manufactured by piling up a plurality of polysulfone-based selectively permeative hollow fiber membranes wherein the content of said hydrophilic polymer on an external surface of the hollow fiber membrane is 25 to 50 mass %", whereas the inventions according to claims 8 to 16 only prescribe the way of drying of "polysulfone-based selectively permeative hollow fiber membrane bundle" and claims 8 to 16 do not have a description that the hollow fiber membrane bundle contains "a hydrophilic polymer". Therefore, a manufacturing method of claims 8 to 16 is not a method for manufacturing
(continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018270

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

the hollow fiber membrane bundle according to claims 1 to 7. Consequently, both groups of inventions have no technical relationship in the meaning of meaning of PCT Rule 13.2.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ' A61M1/18, B01D67/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. ' A61M1/18, B01D67/00-71/82

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2005年
 日本国登録実用新案公報 1994-2005年
 日本国実用新案登録公報 1996-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2001-259380 A (東レ株式会社) 2001. 09. 25、全文、全図 (ファミリーなし)	1-16
A	JP 2003-284931 A (旭メディカル株式会社) 2003. 10. 07、全文、全図 (ファミリーなし)	1-16
A	JP 9-70431 A (東レ株式会社) 1997. 03. 18、全文、全図 & US 5938929 A & EP 750938 A1	1-16

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17. 02. 2005

国際調査報告の発送日

08. 3. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

稲村 正義

3E

9141

電話番号 03-3581-1101 内線 3344

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-7に係る発明は、「中空糸膜外表面における親水性高分子の含有率が25～50質量%であるポリスルホン系選択透過性中空糸膜を複数本束ねた中空糸束」に係る発明であるのに対し、請求の範囲8-16に係る発明は、単に「ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束」の乾燥の仕方について規定しているだけであり、同請求の範囲には中空糸膜束が「親水性高分子」を含有することについて記載されていないから、同請求の範囲の製造方法は、請求の範囲1-7に係る中空糸膜束を製造する方法とはいえない。したがって両者はPCT規則13.2の意味における技術的関係を有しない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。